

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Dynamic Search: JAPIO - Patent Abstracts of Japan

Records for: JP 62099315

save as alert...

save strategy only...

Output

Format: Full Record

Output as: Browser

display/send

Modify

select

all none

Records 1 of 1 In full Format

refine search

back to picklist

- ☐ 1. 4/19/1
02182415 **Image available**
SKIN COSMETIC

Pub. No.: 62-099315 A]

Published: May 08, 1987 (19870508)

Inventor: OGAWA TADATAKE

Applicant: KANEBO LTD [000095] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application No.: 60-240313 [JP 85240313]

Filed: October 25, 1985 (19851025)

INTL CLASS: International Class: 4] A61K-007/00; C07K-005/10; C07K-007/06; C07K-

JAPIO Class: 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine); 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY --

Journal: Section: C, Section No. 451, Vol. 11, No. 315, Pg. 13, October 14, 1987 (19871014)

ABSTRACT

PURPOSE: A skin cosmetic, obtained by incorporating at least one tetrapeptide in a skin c improved humectant and skin beautifying effect, etc.

CONSTITUTION: A skin cosmetic, obtained by incorporating at least one tetrapeptide exp (Arg is arginine; Pro is proline; Phe is phenylalanine; n is 1-3; - is peptide bond) in a skin c skin roughening improving, keratin improving and skin beautifying effect, etc. Mono- - trim are obtained by initially coupling phenylalanine to proline, eliminating N-terminal protecting resultant product, further coupling the resultant product with arginine, eliminating the N-te from the product, hydrogenating the product and eliminating the C-terminal protecting gro

(Arg - Pro - Phe - Phe)_n

JAPIO (Dialog® File 347): (c) 2000 JPO & JAPIO. All rights reserved.

©1997-2001 The Dialog Corporation -

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-99315

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 7/00
// C 07 K 5/10
7/06
7/08
C 07 K 99:00

識別記号

庁内整理番号

7306-4C
8318-4H
Z-8318-4H
8318-4H

⑬ 公開 昭和62年(1987)5月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 皮膚化粧品

⑮ 特 願 昭60-240313

⑯ 出 願 昭60(1985)10月25日

⑰ 発 明 者 小 川 忠 丈 小田原市蓮正寺470番地の208

⑱ 出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社 東京都墨田区墨田5丁目17番4号

明 細 書

1. 発明の名称

皮膚化粧品

2. 特許請求の範囲

一般式

 $(\text{Arg-Pro-Phe-Phe})_n$

(式中、Argはアルギニン、Proはプロリン、
Pheはフェニルアラニン、nは1～3の整数、
-はペプチド結合を表わす。)

で表わされるテトラペプチドの少なくとも1つ
を皮膚化粧品基剤に配合してなる皮膚化粧品。

3. 発明の詳細な説明

(発明の分野)

本発明は皮膚化粧品に関する。更に詳しくは、
保湿効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果)、美
肌効果等の優れた皮膚化粧品に関する。

(従来技術)

従来皮膚化粧品に配合される生理活性物質は天
然抽出物が多く必要な量の生理活性物質を得る為
に多量の動植物が必要であった。近年ペプチドの

合成技術が進歩し10個程度のアミノ酸からなる
ペプチドは90%前後の高い収率で合成が可能に
なった。しかしながら生理活性を示すペプチドは
数少なく、さらに皮膚化粧品に配合して優れた効
果を出現するものの探索は困難であった。

(発明の開示)

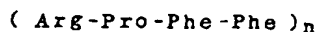
本発明者は、多数のペプチドの生理活性を鋭意
研究した結果、皮膚化粧品基剤の中にアルギニン、
プロリン、フェニルアラニン、フェニルアラニン
の順に結合してなるテトラペプチドの1～3個体
(以下、 $(\text{Arg-Pro-Phe-Phe})_{1-3}$ と略記する)
の少なくとも1つを配合することにより優れた保
湿効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果)、美肌
効果等を発現する皮膚化粧品が得られることを見
出し、本発明を完成した。

(発明の目的)

即ち本発明は優れた保湿効果(荒れ肌改善効果、
角質改善効果)、美肌効果等を有する皮膚化粧品
を提供するにある。

(発明の構成)

本発明は、一般式



(式中、Argはアルギニン、Proはプロリン、Pheはフェニルアラニン、nは1~3の整数、-はペプチド結合を表わす。)

で表わされるテトラペプチドの少なくとも1つを皮膚化粧料基剤に配合してなる皮膚化粧料である。

(構成の具体的な説明)

本発明に用いるテトラペプチドの1~3量体の製法は例えば以下の通りである。〔アグリカルチャラル・バイオロジカル・ケミストリー第49巻、1019~1026ページ、及び1829~1837ページ(Agric. Biol. Chem. Vol49, 1019~1026, 1829~1837)参照]

実験例-1 (第1表参照)

(1) カップリング(プロリン)

tert-ブトキシカルボニルプロリン(以下Boc-Pro-OHのごとく略記する)2 mmol, 0.36 gをアセトニトリル10 mlとN-メチルモルフォリン(NMM)2 mmol, 0.22 ml中に溶解した溶液

プロリンジフェニルアラニンのベンジルエステル塩酸塩(H-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl)0.72 gを得た(収率90%)。

(3) カップリング(アルギニン)

上記生成物8 mmol, 1.44 gとN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ニトロ-アルギニン(Boc-Arg(NO₂)-OH)8 mmol, 0.96 gを(1)と同様にカップリングさせて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ニトロ-アルギニンプロリンジフェニルアラニンのベンジルエステル(Boc-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl)を1.8 g得た(収率75%)。

(4) N末端保護基の脱離

上記生成物2 mmol, 1.49 gを(2)と同様に処理して、N-ニトロ-アルギニンプロリンジフェニルアラニンのベンジルエステル塩酸塩(H-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl H₂O)を1.25 g得た(収率85%)。

(5) 水素添加とO末端保護基の脱離

上記生成物2 mmol, 1.47 gをメタノール8

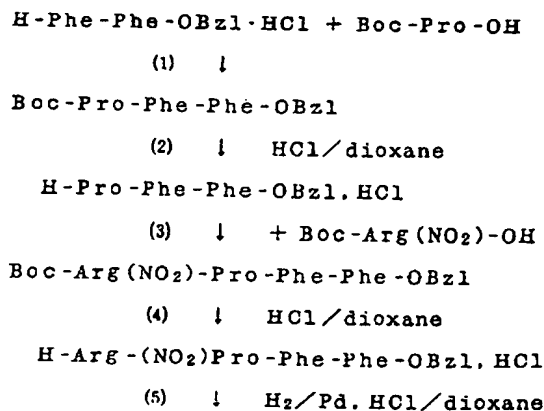
を-5℃に冷して、エチルクロロフォルメート(ECF)2 mmol, 0.2 mlを加えた。10分後ジフェニルアラニンのベンジルエステル塩酸塩(H-Phe-Phe-OBzl·HCl)2 mmol, 0.84 gと、NMM2 mmol, 0.22 mlのN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)溶液10 mlを添加した。反応液を水槽中にて1時間攪拌した後、1夜室温に静置した。凍結乾燥後油性残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を順次、水、4%クエン酸水溶液、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、水によって洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。硫酸ナトリウムは濾過により除去し、濾液を減圧蒸留し油性残渣のtert-ブトキシカルボニルプロリンジフェニルアラニンのベンジルエステル(Boc-Pro-Phe-Phe-OBzl)を1.06 g得た(収率88%)。

(2) N末端保護基の脱離

上記生成物1.5 mmol, 0.82 gをジオキサン10 mlに溶解した溶液に4N HCl含有ジオキサン混合溶液15 mlを加えた。反応混液を室温にて1.5時間静置後減圧蒸留した。油状残渣として、

mlと酢酸8 mlに溶解した溶液に、パラジウムブラック存在下、室温にて48時間水素添加した。触媒を濾別し、濾液を減圧蒸留後油状残渣からエーテルを用いて結晶化させた。その後メタノール3 mlに溶解し、4.1N-HCl含有ジオキサン混合溶液1 mlを加え、減圧蒸留後残渣をアセトン・エーテルにて結晶化し、目的のテトラペプチド(H-Arg-Pro-Phe-Phe-OH·H₂O)を1.02 g得た(収率92%)。

第1表



Arg-Pro-Phe-Phe-OH·H₂O

実験例 - 2

上記テトラペプチドの2塩体及び3塩体は実験例 - 1と同様にして、例えば、以下の手順で合成される

第 2 表

Boc-Phe-Phe-OH + H-Arg(NO₂)-Pro-OBzl·HCl

カップリング ↓

Boc-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-OBzl

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/dioxane

Boc-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-OH

カップリング ↓ + H-Phe-Phe-OBzl·HCl

Boc-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/HCOOH

H-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

→ 2 塩体 (第 8 表)

カップリング ↓ + Boc-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-OHBoc-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzlカップリング ↓ + Boc-Arg(NO₂)-OHBoc-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-

Phe-Phe-OBzl

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/HCOOH

H-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-

Phe-Phe-OBzl·HCl

水素添加
C末端保護基の脱離 ↓ H₂/Pd, HCl/HCOOH

H-Arg-Pro-Phe-Phe-Arg-Pro-Phe-Phe-

OH·8H₂O (2 塩体)

上記テトラペプチドの1~3塩体 (Arg-Pro-Phe-Phe)₁₋₃ の各々の特性値を第4表に記載する。

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/HCOOH

H-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)

-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

カップリング ↓ + Boc-Arg(NO₂)-Pro-OHBoc-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/HCOOH

H-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl水素添加
C末端保護基の脱離 ↓ (H₂/Pd), HCl/HCOOH

H-Arg-Pro-Phe-Phe-Arg-Pro-Phe-Phe-Arg

-Pro-Phe-Phe-OH·5H₂O (3 塩体)

第 8 表

H-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

カップリング ↓ + Boc-Pro-OH

Boc-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl

N末端保護基の脱離 ↓ HCl/HCOOH

H-Pro-Phe-Phe-Arg(NO₂)-Pro-Phe-Phe-OBzl·HCl

以下余白

第 4 表

ペプチド	融点	分子式/分子量	C	H	N	Rf ¹	Rf ²
(Arg-Pro-Phe-Phe)·H ₂ O	127~130	C ₂₉ H ₃₉ O ₅ N ₇ ·H ₂ O M.W. 583	58.09 59.69	6.91 7.08	16.61 16.81	0.54	0.00
(Arg-Pro-Phe-Phe) ₂ ·3H ₂ O	160~162	C ₅₈ H ₇₆ O ₉ N ₁₄ ·3H ₂ O M.W. 1166	59.49 59.69	6.98 7.08	17.01 16.81	0.23	0.00
(Arg-Pro-Phe-Phe) ₃ ·5H ₂ O	162~164	C ₈₇ H ₁₁₈ O ₁₃ N ₂₁ ·5H ₂ O M.W. 1749	59.49 59.69	7.28 7.08	17.11 16.81	0.31	0.00

上段：実測値

下段：理論値

Rf¹ はブタノール-酢酸-ピリジン-水 4 : 1 : 1 : 2Rf² はクロロフォルム-メタノール 5 : 1 をそれぞれ溶媒として薄層クロマトを展開した Rf 値。

(Arg-Pro-Phe-Phe)_{1~3} の配合量は、その単独或いは組合せの合計量に於いて、本発明の皮膚化粧料の総量を基準として 0.1 ~ 10.0 重量、好ましくは 0.5 ~ 5.0 重量% (以下 wt% と略記する) であればよい。これらの各々の配合量の上限を超えても、その超えた配合量に見合った効果は期待出来ず、また、下限未満の配合量では本発明の目的を達成することができない。

本発明の皮膚化粧料基剤には、ローション類、クリーム類、乳液類、パック類等々の通常の皮膚化粧料基剤を適用することができる。

尚、本発明の皮膚化粧料には上記の他に色素、皮膚栄養剤、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料、抗酸化剤等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

以下、実施例について説明する。

尚、実施例に記載の荒れ肌改善効果の測定試験法、角質改善効果の測定試験法、官能テストは下記の通りである。

(1) 荒れ肌改善効果の測定試験法

下脚に荒れ肌を有する中高年被験者 20 名を対象として 4 週間連続塗布効果を調べた。被験者の左側下脚試験部位に 1 日 2 回約 1 g の試料を塗布し、試験開始前および終了後の皮膚の状態を下記の判定基準により判定した。右側下脚は試料を塗布せず対照とした。

皮膚乾燥度の判定基準

- : 正常
- ± : 軽微乾燥、落屑なし、
- : 乾燥、落屑軽度
- ++ : 乾燥、落屑中等度
- +++ : 乾燥、落屑顕著

試験前後の試験部位と対照部位の判定結果を比較し、皮膚乾燥度が 2 段階以上改善された場合 (例えば + → —、++ → ±) を「有効」、1 段階改善された場合を「やや有効」、変化がなかった場合を「無効」とした。試験結果は「有効」、「やや有効」となった被験者の人数で示した。

(2) 角質改善 (角質細胞の抗剥離性増大) 効果の測定試験法

前述の荒れ肌改善測定試験開始前および終了後の被験部皮膚にスコッチテープ（ニチバンメンディングテープ）を接着し、これを剥離した時テープに付着した角質細胞の状態を走査型電子顕微鏡によって詳細に調べ、下記の基準によって皮膚角質細胞抗剥離性を分離し、角質改善効果を求めた。

角質改善効果（角質細胞抗剥離性増大）の判定基準

評価点 1：スケールを認めず

2：小スケール点在

3：小～中スケール顕著

4：大スケール顕著

評価は4週間連続塗布後の試験部位の評価点と対照部位のそれとの差が2点以上の場合を「有効」、1点の場合を「やや有効」、0点の場合を「無効」とした。判定結果は「有効」、「やや有効」となった被験者の人数で示した。

(3) 官能テスト（美肌効果試験）

荒れ肌、小じわ、乾燥肌等を訴える女子被試験者（35～55才）20人に試料を1日2回（朝

夕）連続3ヶ月間塗布して、3ヶ月後の効果を評価した。評価結果は、皮膚の湿潤性、平滑性、弾力性の各項目に対して、「皮膚に潤いが生じた」、「皮膚が滑らかになった」、「皮膚に張りが生じた」と回答した人数で示した。

実施例1～6、比較例1

〔二層型スキンローション〕

下記の組成のごとく、二層型スキンローションの基剤に実施例-1、-2で得た（Arg-Pro-Phe-Phe）₁₋₈を第5表に記載の通りに配合して、各々のスキンローションを調製し、前記の諸試験を実施した。

(1) 組 成

以下表目

原 料 成 分		配 合 量 wt%
(A)	○ オリーブ油	15.0
	○ ミリスチン酸イソプロピル	5.0
	○ ポリオキシエチレンノニル フェノールエーテル	0.5
	○ (Arg-Pro-Phe-Phe) ₁₋₈	第5表に記載
(B)	○ プロピレングリコール	8.0
	○ グリセリン	5.0
	○ メチルパラベン	0.1
	○ エタノール	7.0
	○ 精製水	総量を100.0とする残量

第5表に示すごとく、二層型スキンローション基剤のみの比較例1に対して、本発明の皮膚化粧品である、（Arg-Pro-Phe-Phe）₁₋₈の少なくとも1つを配合した実施例1～6の二層型スキンローションは諸特性に於いて優れた効果を有することが認められた。

実施例7～11、比較例2

〔スキนครリーム〕

実施例1と同様に、下記の組成にて各々のスキนครリームを調製し、諸特性の結果を第5表右欄に記載した。

(1) 組 成

以下表目

(2) 調製法

(A)、(B)成分を各々均一に溶解した後、(A)成分と(B)成分を混合攪拌分散し、次いで容器に充填する。使用時には内容物を均一に振盪分散して使用する。

(3) 特 性

各二層型スキンローションの諸試験を実施した結果を第5表右欄に記載した。

原 料 成 分		配 合 量 wt%
(A)	◦ 蜜 ロ ウ	2.0
	◦ ステアリン酸	5.0
	◦ ステアリルアルコール	5.0
	◦ 還元ラノリン	2.0
	◦ スクアラン	20.0
	◦ ソルビタンモノステアレート	8.0
	◦ ポリオキシエチレン ソルビタンモノステアレート	3.0
(B)	◦ (Arg-Pro-Phe-Phe) ₁₋₈	第5表に記載
	◦ プロピレングリコール	5.0
	◦ メチルパラベン	0.2
	◦ 精製水	総量を100とする残量

第5表に示すごとく、比較例2に対して本発明の皮膚化粧品である実施例7～11のスキンクリームは諸特性に於いて優れた効果を示し、(Arg-Pro-Phe-Phe)₁₋₈の配合量は0.1～10.0wt%の範囲で本発明の目的を達成し得るものである。

以下余白

(2) 調製法

(A)成分及び(B)成分を各々80℃に加熱溶解した後混合して、攪拌しつつ30℃迄冷却して各スキンクリームを調製した。

(3) 特 性

第 5 表

	テトラペプチド (配合量wt%)	荒れ肌改善効果 (人)	角質改善効果 (人)	官 能 テ ス ト		
				湿潤性 (人)	平滑性 (人)	弾力性 (人)
比較例 1	—	8	8	4	8	2
実施例 1	Arg-Pro-Phe-Phe (0.2)	10	11	12	11	10
◦ 2	◦ (2.0)	18	17	18	17	16
◦ 3	(Arg-Pro-Phe-Phe) ₂ (0.5)	13	12	15	18	13
◦ 4	◦ (5.0)	19	18	20	19	18
◦ 5	(Arg-Pro-Phe-Phe) ₃ (5.0)	18	17	18	17	18
◦ 6	Arg-Pro-Phe-Phe (1.0) (Arg-Pro-Phe-Phe) ₂ (2.0)	18	18	19	18	17
比較例 2	—	5	4	6	4	3
実施例 7	Arg-Pro-Phe-Phe (0.1)	12	11	16	15	15
◦ 8	◦ (3.0)	18	18	18	18	17
◦ 9	(Arg-Pro-Phe-Phe) ₂ (3.0)	18	17	17	17	16
◦ 10	(Arg-Pro-Phe-Phe) ₃ (10.0)	20	19	20	18	18
◦ 11	(Arg-Pro-Phe-Phe) ₂ (2.0) (Arg-Pro-Phe-Phe) ₃ (1.0)	19	18	18	16	16

(発明の効果)

以上記載のごとく、本発明は、保湿効果(荒れ肌改善効果、角質改善効果)に優れると共に、顕著な美肌効果を有する皮膚化粧品を提供することは明らかである。

手続補正書(自発)

昭和60年12月9日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 44件の表示

昭和60年特許願第240313号

2. 発明の名称

皮膚化粧品

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都墨田区墨田五丁目17番4号

名称 (095) 鑑紡株式会社

代表者 岡本 進

連絡先

〒534 大阪市都島区友通町1丁目5番90号

鑑紡株式会社特許部

電話(06)921-1251

4. 補正により増加する発明の数 なし

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

特許庁

60.12.11

出願人

方式
審判

6. 補正の内容

- (1) 明細書、第7頁第10行に記載の「N末端」を「C末端」に補正します。
- (2) 明細書、第11頁第3行に記載の「重量、」を「重量%、」に補正します。
- (3) 明細書、第13頁第6行に記載の「分離」を「溶解」に補正します。